

# PREDNOSTI IN OMEJITVE MAMOGRAFSKEGA PRESEJANJA

Mateja Krajc

## POVZETEK

Po podatkih Registra raka za Slovenijo je rak dojk (RD) od leta 1968 najpogostejši ženski rak (1); leta 2007 je presegel petinski delež (20,7 %) vseh primerov raka pri ženskah. Za njegovo odkrivanje je na voljo več diagnostičnih metod, mamografija pa se je izkazala kot najuspešnejši presejalni test, ki dolgoročno pomaga doseči zmanjšanje umrljivosti žensk za to boleznijo. Je rentgenska preiskava dojke, ki dobro prikaže njena mehka tkiva – mastno, žlezno, morebitno tumorsko tkivo, kalcinacije in ciste – ker različno absorbirajo žarke X. Lahko je diagnostična (pri tipnih spremembah) ali presejalna (za preventivno mamografsko slikanje asimptomatskih žensk). Prednosti mamografije pred drugimi diagnostičnimi preiskavami so: velika občutljivost (večja od 90 %), edina lahko razkrije mikrokalcinacije, preiskava ni draga, je ponovljiva in primerljiva, sliko je mogoče shraniti.

V presejalnem programu za raka dojk z mamografijo se je treba zavedati, da ima prednosti in omejitve. Pri presejanju je rezultat lahko pozitiven ali negativen. Tiste, ki jim pri presejanju odkrijejo sumljivo spremembo (pozitivni rezultat), povabijo na dodatno obravnavo, da preverijo, ali je najdena sprememba rakava ali ni. Tiste, katerih rezultat presejanja je negativen (ni sumljivih sprememb v dojkah), pa program povabi na slikanje ponovno čez dve leti, do vključno 69. leta starosti. Raziskave kažejo, da organizirano presejanje zmanjša umrljivost za RD. Ni pa nujno, da ima z vključitvijo v presejalni program vsaka ženska zdravstveno korist: nima je, na primer, tista, ki ji v presejalnem programu odkrijejo RD v napredovali obliki, ko ozdravitev ni več možna, ali tista, ki ji odkrijejo neagresivnega RD, ki ji nikoli ne bi stregel po življenju, a bo vendarle izpostavljena nepotrebemu ali celo škodljivemu zdravljenju. Še več, nekateri RD mogoče ne bi nikoli napredovali v klinično tipne rake, drugi bi mogoče kljub simptomom ob odkritju še sami izginili. Na drugi strani pa bodo vedno ženske, ki ne bodo preživele RD, kljub temu da so jim ga odkrili v presejalnem programu. V bistvu imajo neposredno korist za svoje zdravje ob vključitvi v presejalni program le tiste, ki bi sicer zaradi RD umrle, ko bi jim ga ne odkrili v presejanju. Kljub obsežnemu znanju o zgodnjem raku dojk namreč še vedno ni mogoče razlikovati tumorjev, ki ženske smrtno ogrožajo, od tistih, ki jih ne, in žensk z njimi ne bi bilo treba zdraviti.

## UVOD

Presejanje (*screening*) imenujemo preiskovanje na videz zdravih ljudi, da bo »*verjetno odkrita skrita bolezen ali hiba, in to z uporabo preiskave, testa ali drugega postopka, ki ga je mogoče hitro in preprosto uporabiti*« (University of California Commission for Chronic Illnesses, 1951). Svetovna zdravstve-

na organizacija je že leta 1968 postavila deset osnovnih načel, kdaj se kaže odločiti za izvedbo presejalnih testov (2):

1. iskana bolezen oz. okvara mora biti pomemben zdravstveni problem;
2. za bolnika z boleznijo oz. okvaro mora biti na voljo sprejemljivo zdravljenje;
3. na voljo mora biti dovolj diagnostičnih in terapevtskih zmogljivosti;
4. latentno ali zgodnje simptomatsko stanje mora biti razpoznavno;
5. na voljo mora biti ustrezen test ali preiskava;
6. test mora biti sprejemljiv za prebivalstvo;
7. poznati in razumeti je treba naravni potek bolezni;
8. sprejeta mora biti doktrina, kdo bo obravnavan kot bolnik;
9. stroški morajo biti v sorazmerju s celotnimi možnimi izdatki za zdravstvo;
10. odkrivanje primerov mora biti stalna aktivnost, in ne le enkratno dejanje.

Presejanje za RD je redno mamografsko pregledovanje zdravih žensk v določenem starostnem obdobju. Njegov namen je odkriti klinično še netipne tumorje, cilj pa zmanjšati umrljivost zaradi te bolezni. Temelji na spoznanju, da je zdravljenje RD bistveno uspešnejše, če je rak odkrit na začetni stopnji, ko še ni tipen (3), ženska pa izpostavljena manj invazivnemu zdravljenju. Glavno merilo učinkovitosti presejanja je zmanjšanje umrljivosti za RD med redno vabljenimi ženskami. Pri presejanju celotne populacije žensk določene starosti pa je zmanjšanje umrljivosti iz več razlogov opazno šele po več letih (4). Presejanje je lahko organizirano ali priložnostno (oportunistično). Organizirano presejanje je ciljano vabljenje žensk določene starosti na presejalno mamografijo v določenih časovnih intervalih, pri priložnostnem presejanju pa se ženske pregledujejo na lastno pobudo ali po zdravnikovem nasvetu. Slaba stran neorganiziranega presejanja je slabša udeležba žensk, pomanjkljiv nadzor kakovosti (od naprav in filmov do dela radioloških inženirjev in radiologov) ter pomanjkljiva analiza lastnih rezultatov.

Uspešnost presejanja v ožjem smislu je odvisna od ustreznosti izbire starostne skupine, udeležbe vabljenе populacije, časovnega intervala med posameznimi krogi presejanja, števila projekcij, dvojnega odčitavanja, nadzora tehnične kakovosti in ustreznega vrednotenja kazalcev uspešnosti programa (*performance indicators*).

Predmet številnih razprav je dilema, v katerem starostnem obdobju presejanje z mamografijo uspešno zmanjša umrljivost. Prav ta negotovost je argument nasprotnikov organiziranega presejanja. V randomiziranih raziskavah so najboljši uspeh zaznali v skupini od 50 do 69 let, nekaj slabšega pa že tudi pri ženskah, starih od 40 do 49 let. Večina držav, ki že imajo organizirano presejanje na državni ravni, v program vključuje ženske od 50. do 69.

leta. Le redke evropske države v redno presejanje vključujejo ženske, mlajše od 50 let (Islandija, Švedska), čeprav v zadnjih letih večina držav razmišlja o vabljenju žensk med 45. in 74. letom. Nekatero državo, med njimi tudi ZDA, nimajo priporočene zgornje starostne meje (4).

Največ nesoglasij glede učinkovitosti presejanja je v starostni skupini 40–49 let, saj so raziskave pokazale, da se umrljivosti v tej skupini zmanjša najmanj, učinek se pokaže šele 10 ali več let po začetku presejanja in doseže le 16- do 19-odstotno zmanjšanje umrljivosti; presejanje v starostni skupini 50–69 let pa umrljivost zmanjša tudi do 30 % (5). Slabe strani presejanja pri mlajši skupini žensk (40–49 let) so (6): več napačno negativnih izvidov (do 25 % invazivnih karcinomov ni odkritih z mamografijo, pri ženskah, starih 50–69 let, pa jih ni vidnih le 10 %), več napačno pozitivnih izvidov (do 10 %, kar je enako kot pri starejših ženskah, le da je pri mlajših precej manjša incidenca RD, predvsem zaradi goste in nepregledne strukture mladih dojk), psihične posledice pri napačno pozitivnih in napačno negativnih izvidih, odkritih je tudi nekaj počasi rastočih RD, ki bi bili čez 10 let še dovolj zgodaj odkriti, potencialna škoda zaradi rentgenskega sevanja (znano je, da so rentgenski žarki za mlado tkivo škodljivejši kot za starejše). Raziskave so pokazale, da tumorji pri mlajših rastejo hitreje. Predklinična faza traja od 4 do 24 mesecev, zato je za presejanje teh žensk priporočljiv interval, krajši od 2 let (12–18 mesecev) (7, 8). Kljub negotovim dokazom o učinkovitosti presejanja te starostne skupine pa več avtorjev ugotavlja, da se pri rednem slikanju v tej starosti odkrijejo manjši tumorji, pri katerih je večji del še v omejenem stadiju, kar omogoča manj obsežne operacije in boljše prognozo (8, 9).

Učinek presejanja se s populacijskega vidika lahko pokaže, samo če je redno pregledan zadostni delež ciljnega prebivalstva (najmanj 70 %). Organizirano presejanje ima tudi večji javnozdravstveni učinek kot priložnostno, zlasti če ga spremlja primeren nadzor kakovosti.

Za udeležbo in s tem za uspešnost presejanja je izredno pomembna dobra poučenost žensk o pozitivnih in o negativnih posledicah presejanja (5). Na podlagi informacij se lahko vsaka ženska odloči za udeležbo v presejanju ali ne. Več raziskav ugotavlja, da veliko žensk precenjuje zanesljivost mamografije, zato prepozno reagirajo na spremembe, ki jih odkrijejo same. Pogosto se v primeru intervalnega RD, to je kadar se rak odkrije še preden je ženska vabljen na naslednji krog, čutijo opeharjene in grozijo s tožbo, ali pa v primeru odkritega intervalnega RD pri znanki izgubijo zaupanje v smiselnost presejanja. Pri premočnem zaupanju v zanesljivost mamografije lahko doživijo velik stres, če so spet povabljen na obravnavo, saj so prepričane, da imajo raka (10).

Vse naštete dileme zaradi nezadostnega vedenja o presejanju z mamografijo povzročijo slabšo odzivnost oz. udeležbo v presejalnem programu. Prav zato je poučenost žensk o pozitivnih in negativnih učinkih ter o občutljivosti in specifičnosti mamografije nujna za uspešnost presejanja (11). Pri organiziranem presejanju *Evropske smernice za zagotavljanje kakovosti* priporočajo slikanje dojke v dveh projekcijah, saj se s tem izboljša občutljivost mamografije in zmanjša število napačno pozitivnih izvidov. Prav tako občutljivost zveča neodvisno dvojno odčitavanje vseh mamogramov in odkrije 5–15 % več primerov RD. Za zvečanje občutljivosti mamografije in kot nadomestilo za drugega odčitavalca so razvili računalniško aplikacijo CAD (*Computer aided diagnosis*) (12, 13). Slaba stran računalniške aplikacije je sicer slaba specifičnost, ki lahko zveča število dodatnih obravnjav. Organizirano presejanje ima zatorej poleg t.i. ugodnih »stranskih« učinkov, tudi omejitve. V nadaljevanju so naštete glavne znane omejitve in prednosti.

## **NAPAČNO POZITIVNI IZVIDI**

Kadar je ženska zaradi mamografsko vidnih sumljivih sprememb povabljen na dodatne preiskave, sprememba pa se izkaže kot benigna, govorimo o napačno pozitivnem izvidu. V splošni populaciji za RD na leto zboli od 0,006 do 0,137 % žensk, odvisno od starosti in od incidence v državi. Torej je večina žensk, ki pride na presejanje, zdravih. Vsaka dodatna obravnava, ki se pozneje izkaže kot negativna, je nepotreben stres za žensko in strošek za državo (14, 15). Pri 50–90 % slikanih žensk, ki so povabljene na dodatne preiskave, raka ne diagnosticiramo, zato govorimo o napačno pozitivnih izvidih. Pri rednem presejanju je po 10 krogih do 50 % verjetnosti, da ima ženska vsaj enkrat napačno pozitiven mamogram (16). Napačno pozitivni mamogram kljub začetnemu stresu dolgoročno ne vpliva na udeležbo žensk pri naslednjih krogih presejanja. Pogosto jih celo spodbudi k rednejšim obiskom (15, 17). Evropske smernice določajo zeleni odstotni delež žensk, ki jih po rednem presejanju napotimo na dodatno diagnostiko. Ta delež naj bi v prvem krogu presejanja znašal do 7 %, v vseh nadaljnjih pa med 3 in 5 %. V priložnostnem presejanju deleži povabljenih na nadaljnjo diagnostiko večinoma presegajo 20 % (5, 18).

## **NAPAČNO NEGATIVNI IZVIDI**

Pogosto se izraz napačno negativen izvid enači z intervalnim rakom, to je rakom, ki je pri ženski z negativnim rezultatom mamografije ugotovljen še pred naslednjim presejalnim pregledom. To sicer drži za en del intervalnih rakov, ko je pri poprejšnji mamografiji izvid napačno negativen. Intervalne

rake delimo na spregledane (napačno negativne) in na rake, nastale na novo. O spregledanem raku govorimo, kadar je bil RD že viden na prejšnjih mamogramih, vendar so bili napačno ocenjeni kot brez posebnosti (napačno negativni izvid). Slabše prepoznavanje majhnih karcinomov, katerih videz je pogosto nespecifičen in ki se le malo razlikujejo od normalnega okolnega tkiva, je najpogosteje posledica radiologove neizkušenosti, utrujenosti in slabše zbranosti. Problem prepoznavanja je še posebno velik pri odčitavanju presejalnih mamografij, kjer je na veliko število normalnih izvidov le malo patoloških. O napačni oceni govorimo, ko radiolog spremembo vidi, vendar jo opredeli kot benigno (12, 13). Prav zato je tako pomembna vsota mamografij, ki jih radiolog odčitovalec pregleda na leto.

Načinov za zmanjšanje števila napačno negativnih izvidov je več. Zelo pomembni so izkušnost, vaja, stalno izpopolnjevanje, dvojno odčitavanje in retrospektivno pregledovanje spregledanih rakov (19). Spregledani raki in napačno negativni izvidi dosegajo le približno tretjino vseh intervalnih rakov, ostali dve tretjini pa so raki, ki so med dvema krogoma presejanja zrasli na novo (12, 20, 21). Ti intervalni raki se pojavijo zaradi hitre rasti, zato jih ni mogoče pravočasno odkriti. Počasneje rastoči RD imajo daljšo predklinično fazo in s tem več možnosti, da so odkriti z rednim presejanjem (21). Intervalni raki so zaradi večjega deleža dojk z gosto, mamografsko slabše pregledno strukturo in hitrejše rasti tumorjev v mlajšem obdobju pogostejši pri mladih ženskah. Pri organiziranem presejanju je za analizo uspešnosti posameznih programov pomembno sledenje številu, velikosti in stadiju pri intervalnih rakah, saj imajo na umrljivost vpliv le raki, odkriti v napredovalem stadiju.

Ne nezanemarljivo dejstvo pa je lažni občutek varnosti, ki ga ženska pridobi po napačno negativnem izvidu in prav zaradi ugodnega presejalnega izvida, kljub kliničnim znakom na klinični pregled ne gre in čaka na naslednji krog, saj bolj zaupa presejalnemu programu kot sebi.

## **PREDIAGNOSTICIRANOST**

Prediagnosticiranost (*overdiagnosis*) povzročajo s presejanjem po naključju odkriti primeri predinvazivnega ali invazivnega RD, ki zaradi svoje neagresivne narave žensk nikoli ne bi resno ogrozili (22–24). Prediagnosticiranost je znana tako iz presejanja kot tudi iz diagnostičnih mamografij, torej pregledov žensk s kliničnimi znaki.

Znano je, da obdukcije žensk, ki niso umrle zaradi RD in te diagnoze sploh niso imele, razkrijejo to bolezen v 8,9 % v predinvazivni in pri 1,3 % žensk v invazivni fazi. Očitno je, da nekatere rakave spremembe dojk ostanejo vse življenje neinvazivne, nekatere invazivne pa se le nekoliko zvečajo. Dobra

kakovost mamogramov po eni strani omogoča zgodnje odkrivanje RD, po drugi strani pa pripomore tudi k odkrivanju neagresivnih oblik, s čimer povzroči hude skrbi ženskam, ki sicer nikoli ne bi vedele za svojo bolezen. Škodljive posledice takega odkritja so predvsem nepotrebno zdravljenje, zaradi katerega ženska trpi duševno, telesno, obremenjena pa je tudi finančno.

## **IZPOSTAVLJENOST IONIZIRAJOČEMU SEVANJU**

Doza sevanja, ki jo ženska prejme z mamografijo, je odvisna od njene starosti, od (radiološke) gostote dojke, od stisnjenosti dojke med mamografskim slikanjem in od kakovosti opreme (uvredba dnevnik testov kakovosti, digitalna mamografija). Pri sodobnih napravah in filmih je količina rentgenskih žarkov majhna, precej manjša od odmerkov, ki so bili potrebni pri starih napravah (raziskava HIP) (22). Verjetnost za RD, ki bi bil posledica izpostavljenosti rentgenskim žarkom pri mamografiji, je zgolj hipotetična; izračuni z Japonske le kažejo, da je za sevanje najboljčutiljivejše mlado žlezno tkivo in da občutljivost z leti pada.

Po *Smernicah Evropske unije* naj odmerek rentgenskih žarkov na eno dojko v dveh projekcijah ne bi presegal 2 mGy. Ženska, ki se slika na 2 leti od 40. do 70. leta v dveh projekcijah, prejme v 30 letih rednega mamografiranja absorpcijski odmerek 64 mGy (4). Redno mamografiranje je menda vzrok za nastanek 1–5 karcinomov na 10.000 žensk (6), kar je zanemarljivo, če vemo, da je normalna ogroženost z RD skoraj 10-odstotna. Udeležba v presejalnem programu na 2 leti torej zveča verjetnost, da ženska dobi RD, z 9,09 % na 9,14 % (22).

## **BOLEČINA OB SLIKANJU**

Žal se bolečini ob mamografskem slikanju ni mogoče vedno izogniti. Bolečina, ki nastane pri stisnjenju dojke ob slikanju, je kratkotrajna in pri ženskah ne povzroči večjega dolgotrajnejšega stresa. Le redke ženske menijo, da je bolečina nevzdržna, večine pa strah pred bolečino ob slikanju ne odvrne od ponovnega presejalnega pregleda (4). Zelo pomembna pri tem so navodila, odnos in izkušnost radiološkega inženirja, ki je vključen v presejanje.

## **VEČ ZNANJA**

V presejalnih programih se sistematsko zbirajo podatki o ženskah, ki se vključujejo v programe. Velik nabor podatkov omogoča sprotne analize

merjenja kazalnikov kakovosti programa, poznavanje nevarnostnih dejavnikov in preusmeritev bolj ogroženih v programe za huje ogrožene. Tako v okviru presejalnih programov pridobivamo znanje na populacijski ravni na področju zgodnjega odkrivanja in zdravljenja raka dojk.

## **VEČJA KAKOVOST V DIAGNOSTIKI**

Prav zaradi poudarka na analizi kazalnikov kakovosti se znanje, pridobljeno v presejalnih programih, prenaša tudi v diagnostiko. Tako se je kakovost obravnave bolnikov v državah, kjer imajo uveljavljene programe, močno izboljšala.

## **PREMIK NAVZDOL (*downstaging*) PRI STADIJU OB DIAGNOZI**

V preteklosti so bile zaradi večjega deleža RD, odkritega v napredovalem stadiju, pogostejše odstranitve cele dojke oz. mastektomije. Odkrivanje večjega deleža RD v omejenem stadiju pa omogoča bistveno manjši obseg operacije, manjšo potrebo po sistemskem zdravljenju, boljše preživetje in manjšo umrljivost žensk za RD.

## **ZAKLJUČEK**

Prva poročila o uspešnosti presejanja z mamografijo in kliničnim pregledom segajo v leto 1963, ko so v raziskavi HIP (*Health Insurance Plan of Greater New York*) ugotovili manjšo umrljivost zaradi RD, ki je bila posledica presejanja (25). Glede na ugotovitve je bilo pozneje izvedenih še več randomiziranih raziskav z enakim namenom, da bi torej ugotovili vpliv organiziranega presejanja z mamografijo (s kliničnim pregledom ali brez njega) na zmanjšanje umrljivosti za rakom dojke. Raziskave so se razlikovale v številnih parametrih: načinu randomizacije, starosti udeleženk, po metodah presejanja (mamografija s kliničnim pregledom ali brez njega), številu projekcij, intervalih med pregledi, udeležbi in načinu obdelave podatkov (78–81). Rezultati so pokazali do 30-odstotno zmanjšanje umrljivosti žensk, starih od 50 do 69 let. Umrljivost v skupini 40 do 49 let je v prvih 5 do 7 letih ostala nespremenjena, zmanjševati se je začela šele 10 do 12 let po začetku presejanja. Večina raziskav ni zajela žensk, starejših od 70 let, tako da rezultatov v tej starostni skupini ni mogoče ocenjevati. Na podlagi različnih raziskav se je leta 1986 v okviru programa Evropa proti raku v več državah začel pilotni projekt, katerega namen je bil nabiranje praktičnih izkušenj za poznejšo uvedbo presejanja na ravni celotne države. Veliko vznemirjenje je leta 2000

povzročil članek Goetscheja in Olsena z naslovom *Je presejanje za rakom dojk z mamografijo smiselno* (5). Znova sta pregledala metode vseh randomiziranih raziskav in ponovila metaanalize. Ugotovila sta številne metodološke napake in na njihovi podlagi sklepala, da presejanje z mamografijo ni smiselno, saj ni jasnih dokazov o resničnem zmanjšanju umrljivosti (30). Kot odgovor na tako drzne trditve se je marca 2002 v Mednarodni agenciji za raziskovanje raka v Lyonu zbrala skupina strokovnjakov in še enkrat pregledala opravljene raziskave. Izsledki so bili objavljeni v posebni publikaciji. Ugotovili so, da je dovolj dokazov, da presejanje z mamografijo pri ženskah, starih 50–69 let, zmanjša umrljivost za RD za 25 %. Manj zanesljivi so dokazi o uspešnosti mamografije pri ženskah, starih 40–49 let, kjer je umrljivost zmanjšana le za 19 %. Ni pa dokazov o uspešnosti presejanja z mamografijo pri ženskah, mlajših od 40 let in starejših od 69 let. Prav tako ni dokazov o uspešnosti presejanja samo s kliničnim pregledom ali samo s samopregledovanjem (4).

Leta 1992 je izšla prva knjiga *Evropskih smernic za zagotovitev kakovosti* (*Quality Assurance – QA*) v mamografskem presejanju (14), četrta verzija pa leta 2006, ki velja še danes (18). Njen namen je poenotiti oz. standardizirati postopke pri izvedbi presejanja, zagotoviti njegovo kakovost in podati priporočljive vrednosti kazalcev kakovosti za boljše vrednotenje uspešnosti dela in optimizirati uspešnost programov ter čim bolj zmanjšati omejitve presejanja, ki se jim žal v celoti, kot je razvidno, ne moremo izogniti. Udeleženske presejalnih programov je treba ob vabljenju zatorej obveščati tako o prednostih kot tudi o omejitvah presejalnega slikanja in udeležbe v presejalnih programih, da se lahko poučene odločajo o svojem zdravju.

## LITERATURA

1. Incidenca raka v Sloveniji 2007. Ljubljana: Onkološki inštitut, Register raka za Slovenijo, 2010.
2. Premik M. Uvod v epidemiologijo. Medicinska fakulteta. Ljubljana: Inštitut za socialno medicino, 1998.
3. Tabar L, Dean PB. The control of breast cancer through mammography screening. *RCNA* 1987; 25: 993–1005.
4. Breast cancer screening. *IARC handbooks on cancer prevention* 2002: 179–81.
5. Hertl K. Analiza kakovosti mamografskega presejanja v Zdravstvenem domu Domžale v obdobju 1998–2002. Magistrska naloga. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 2004.
6. National Institutes of health consensus development conference statement: Breast cancer screening for women ages 40–49. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1015–26.
7. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE, Gad A, Grontoft O. Update of Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *RCNA* 1992; 30: 187–210.
8. McPherson CP, Swenson KK, Jolitz G, Murray CL. Survival of women ages 40–49 years with breast carcinoma according to method of detection. *Cancer* 1997; 79: 1923–32.



9. Buseman S, Mouchawar J, Calonge N, Byers T. Mammography screening matters for young women with breast carcinoma. *Cancer* 2003; 97: 352–8.
10. Barratt A, Cockburn J, Furnival C, McBride A, Mallon L. Perceived sensitivity of mammographic screening: Women's views on test accuracy and financial compensation for missed cancers. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 716–20.
11. Dixon-Woods M, Baum M, Kurinczuk J. Letter to editor: Screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001; 358: 2166–7.
12. Warren Burhenne LJ, Wood SA, D'Orsi CJ, Feig SA, Kopans DB, O'Shaughnessy KF, et al. Potential contribution of computer-aided detection to the sensitivity of screening mammography. *Radiology* 2000; 215: 554–62.
13. Ciatto S, Del Turco MR, Risso G, Catarzi S, Bonardi R, Viterbo V, et al. Comparison of standard reading and computer aided detection (CAD) on a national proficiency test of screening mammography. *EJR* 2003; 45: 135–8.
14. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Tornberg S. European guidelines for quality assurance in mammography screening. Luxembourg: Office for the official publications of the European Communities, 2001.
15. Gilbert FJ, Cordiner CM, Affleck IR, Hood DB, Mathieson D, Walker LG. Breast screening: the psychological sequelae of false-positive recall in women with and without a family history of breast cancer. *Eur Cancer* 1998; 34 (13): 2010–4.
16. Fletcher SW, Elmore JG. Mammographic screening for breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 1672–80.
17. Pisano ED, Earp JA, Schell M, Vokaty K, Denham A. Screening behavior of women after a false-positive mammogram. *Radiology* 1998; 208: 245–9.
18. Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L, et al., editors. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. 4<sup>th</sup> ed. Luxembourg: European Commission, Office for official publications of the European Communities, 2006.
19. Birdwell RL, Ikeda DM, O'Shaughnessy KF, Sickles EA. Mammographic characteristics of 115 missed cancers later detected with screening mammography and potential utility of computer-aided detection. *Radiology* 2001; 219: 192–202.
20. Taft R, Taylor A. Potential improvement in breast cancer detection with a novel computer-aided detection system. *Appl Radiol* 2001; 30: 25–8.
21. Ikeda DM, Andersson I, Wattsgard C, Janson L, Linell F. Interval carcinomas in the Malmo mammographic screening trial; radiographic appearance and prognostic considerations. *Am J Roentgenol* 1992; 159: 287–94.
22. Peeters PHM, Verbeek ALM, Zielhuis GA, Vooijs GP, Hendriks JHCL, Mavruncac M. Breast cancer screening in women over age 50. *Acta Radiol* 1990; 31 (3): 225–31.
23. Peeters PHM, Verbeek ALM, Straatman H, Holland R, Hendriks JHCL, Mravunac M, et al. Evaluation of overdiagnosis of breast cancer in screening with mammography: Results of the Nijmegen programme. *Int J of Epidemiol* 1989; 18: 295–8.
24. Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease »reservoir« for ductal carcinoma in situ of the breast: How much more breast cancer can be found. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1023–8.
25. Shapiro BS. Screening: Assessment of current studies. *Cancer* 1994; 74 (Suppl): 231–8.
26. Alexander FE, Anderson TJ, Brown HK, Forrest AP, Hepburn W, Kirkpatrick AE, et al. 14 years of follow-up from the Edinburgh randomised trial of breast cancer screening. *Lancet* 1999; 353: 1903–8.

27. Tabar L, YenMF, Vitak B. Mammography service screening and mortality in breast cancer patients: 20-years follow-up before and after introduction of screening. *Lancet* 2003; 361: 1405–10.
28. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frissell J. Long-term effects of mammography screening: updated overview of the Swedish randomised trials. *Lancet* 2002; 359: 909–19.
29. Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, Lindgren A, Lindqvist M, Ryden S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *Lancet* 1993; 341: 973–8.
30. Council recommendation of 2 December 2003 on cancer screening (2003/878/EC). *OJ* 2003; L327: 34–8.